Vitamines

A. Introduction

Découvertes par Casimir Funk, Le premier à avoir isolé la vitamine B1 dans l'enveloppe du riz en 1912.
Le terme vitamine provient du latin : « vita » = Vie et « amine » = radical chimique. Cependant toutes les vitamines ne possèdent pas ce radical.

Les vitamines sont des composés organiques de **faible poids** moléculaire, différents des glucides, lipides et protéines, indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Elles sont **non énergétiques** qui contrôlent un très grand nombre de métabolismes : contrôle de plusieurs processus vitaux en agissant comme des coenzymes ou comme des substances anti oxydantes.

Leur dosage se fait par plusieurs techniques : HPLC, Enzyme Immuno Dosage, **chimiluminescence** (la plus répandue), ou spectrométrie de masse.

Molécules **non synthétisées** par l'organisme ou insuffisamment synthétisées. Elles sont nécessaires en très faibles quantités
Ce sont des composés naturels produits par les végétaux, champignons et les microorganismes.

Un apport insuffisant, absent ou excessif peut être à l'origine d'une :
- Hypovitaminose.
- Avitaminose.
- Hypervitaminose.

- Classification :

Liposolubles	Hydrosolubles
A	B1 ou thiamine
D	B2 ou riboflavine
E	B5 ou acide pantothénique
K	B6 ou pyridoxine
	B8 ou biotine
	B9 ou acide folique
	B12 cobalamine

La vitamine C est hydrosoluble.

B. Pharmacocinétique

Le principal site où se fait l'absorption des vitamines est **l'intestin grêle**.

Les vitamines liposolubles :
- Elles sont absorbées par le même mécanisme qui régit l'absorption des lipides.
- Comme elles sont liposolubles, elles sont associées au niveau plasmatique à des protéines de transport à l'instar de la vitamine A, la vitamine D ou associées aux lipoprotéines.
- Les vitamines liposolubles sont stockées au niveau du foie et des tissus adipeux.

Les vitamines hydrosolubles :
- Passage passif pour les vitamines hydrosolubles.
- Pratiquement il n'existe pas de forme de réserve pour les vitamines hydrosolubles **à l'exception** de la vitamine **B12**.

C. Vitamines liposolubles

1. La vitamine A :

Elle existe sous 03 formes : Rétinol ; Rétinal et l'Acide rétinoïque. Tous ces produits vitaminiques **actifs** dérivent directement des carotènes qui ne sont pas actifs (alpha, béta, gamma).
Le β carotène se trouve dans certains fruits et végétaux : poivron, carotte, épinard, laitue, tomate, patate douce, brocoli, cantaloup, courge, abricot.
Le β carotène va être clivé par des enzymes intestinales (les dioxygénases) pour donner le Rétinol ou Rétinal.

1) Les principales caractéristiques :

C'est une vitamine insoluble dans l'eau.
Très sensible à l'oxydation, à la lumière.
La presque totalité de la vitamine A (> 80%) est stockée au niveau du foie sous forme d'**ester de rétinol**.
L'additif alimentaire correspondant aux caroténoïdes est l'E160.

2) Les Principales Fonctions :

- Rôle dans la croissance cellulaire.
- Protection des épithéliums.
- La vision.
- Antioxydants.
- Rôle dans l'immunité
- Développement embryonnaire.

Les rôles sur la croissance et la protection épithéliale sont médiés par **l'acide rétinoïque** qui module l'expression génique en activant des récepteurs nucléaires. Ces derniers sont de deux types : le récepteur RAR (retinoic acid receptor) et le récepteur RXR (retinoic X receptor) ; ces récepteurs se lient à des séquences spécifiques de l'ADN appelées RARE (retinoic acid response élements).
Le rétinal est responsable de la vision en s'associant au niveau de la rétine à une protéine l'opsine pour former la **rhodopsine**.

A peu près 80% du stock de vitamine A se trouve au niveau du **foie**, en quantités suffisantes pour un adulte durant 2 ans.

3) Aliments riches en vitamines A et Carotènes :

Le bêta-carotène (provitamine A) est surtout présent dans les légumes et les fruits colorés (jaune, vert ou orange).
La teneur en bêta-carotène des légumes et des fruits dépend de leur maturité et de la saison.
On trouve ainsi les aliments riches en bêta-carotène comme les légumes, les salades, les fruits secs, les fruits frais ainsi que les matières grasses.
La vitamine A se trouve dans les aliments d'origine animale suivants :
Fromages, poissons gras, viandes et abats maigres, matières grasses, et les œufs.

2. La vitamine D :

C'est une vitamine liposoluble.
La vitamine plasmatique à une double origine endogène et exogène :

- ✓ La vitamine endogène c'est la vitamine D 3 (Cholecalciférol) c'est la vitamine fabriquée par la peau à partir du cholestérol et sous l'action des UVB ce qui donne la D3 qui passe dans la circulation.
- ✓ La vitamine exogène et la vitamine D2 (Ergocalciférol) d'origine alimentaire végétale.

La seule forme active de la VD est le calcitriol (1,25 di OH cholécalciférol = 1,25 di OH VD3).
Le transport plasmatique se fait grâce à la VDBP ; une protéine spécifique du transport de la vit D.
La 1-alpha hydroxylation peut se faire dans d'autres tissus (os, placenta, adipocytes).

1) Origine et Destinées de la vitamine D :

L'hydroxylation **hépatique** se fait au niveau **microsomal** grâce aux systèmes enzymatiques représentés par la superfamille des cytochromes p450.
L'hydroxylation **rénale** se fait au niveau **mitochondrial** toujours grâce aux cytochromes p450.
L'excès de vitamine D est éliminé sous forme de dérivés hydroxylés principalement au niveau du carbone 24 grâce à d'autres cytochromes p450.

2) Rôles de la vitamine D (Sur l'homéostasie phosphocalcique) :

- Au niveau de l'intestin : elle augmente l'absorption du calcium et du phosphore.
- Au niveau de l'os : elle a une double action : sur les ostéoclastes et sur les ostéoblastes. Autrement dit la résorption et la minéralisation osseuse.
- Au niveau du rein : elle favorise la réabsorption du phosphore et d'une très petite quantité du calcium.

3) Régulation :

Hypocalcémie (+) → PTH (+) → 1 α hydroxylase rénale entrainant la synthèse du 1,25 diOH VD3.
Hypophosphatémie (+) → 1 α hydroxylase rénale.
1,25 di OH VD3 inhibe la 1 α hydroxylase rénale.
Le déficit en PTH favorise d'autres hydroxylations donnant des composés non actifs.

> *Les sujets à qui on enlève les parathyroïdes n'ont pas de PTH, et du coup pas d'hydroxylation de la vitamine D. Il faut dont les supplémenter en Vitamine D.*

Autres rôles de la vitamine D :
Rôle dans l'immunité, action sur le maintien et la prolifération cellulaire, action sur la sécrétion de l'insuline ainsi que la régulation de la pression sanguine.

o Dosage en cas de déficit :

Il est désormais reconnu que le statut vitaminique D doit être évalué par la mesure de la 25-OH-D totale et non par la 1,25-OH-D.
Selon de très nombreux experts la concentration en 25-OH-D requise doit être supérieure à 30 ng/ml (> 70 nmol/L).
Le but de tout traitement vitaminique est d'atteindre le seuil mentionné précédemment.

4) Carences en vitamine D :

Cela provoque un rachitisme carentiel ou un rachitisme vitamino-résistant chez le nourrisson et l'enfant. C'est pourquoi on supplémente le nouveau-né de vitamine D dès sa naissance.
Chez l'adulte il y aura plutôt une ostéomalacie. L'ostéomalacie se traduit par des douleurs osseuses souvent violentes au niveau du bassin, du bas du dos et des jambes.

Tableau biologique des carences en vitamine D :

- ✓ Hypophosphorémie
- ✓ Hyper phosphaturie
- ✓ Hyperparathyroïdie secondaire
- ✓ Calcémie normale ou basse
- ✓ Phosphatase alcaline élevée

5) Surcharge en vitamine D :

L'intoxication à la vitamine D est toujours iatrogène, les aliments ne contiennent que de très faibles quantités de vitamine D. Par ailleurs, une exposition prolongée au soleil ne peut en aucun cas provoquer une intoxication.

3. La vitamine E :

La vitamine E est une vitamine liposoluble, constituée de deux familles de molécules les tocophérols et les tocotriénols. Tous sont des 6 OH chromanes substitués par l'isoprénoïde (tocols).
La forme naturelle la plus abondante et la plus active biologiquement est l'alpha-tocophérol.
Ils correspondent aux additifs alimentaires : E306 ; E307 ; E308 et E309.
L'apport journalier recommandé est en moyenne de 30 mg.

1) Métabolisme :

La vitamine E est absorbée au niveau de l'intestin en présence des lipides et des sels biliaires.
Les esters de vitamine E sont hydrolysés puis assimilés par la paroi intestinale.
Au niveau plasmatique elle est transportée dans un premier temps par les chylomicrons vers le tissu adipeux et le foie. Les autres lipoprotéines prennent le relai pour la distribution aux tissus périphériques.
Elle est stockée au niveau des tissus adipeux.
Au niveau cellulaire elle se fixe particulièrement aux membranes cellulaires et la membrane mitochondriale

2) Fonctions de la Vitamine E :

La vitamine E est considérée parmi les premières lignes de défense contre les agents oxydants qui sont responsables de la peroxydation des acides gras polyinsaturés.
Les tocophérols sont des puissants antioxydants tout particulièrement l'α-tocophérol.
La vitamine E agit en synergie avec les autres systèmes antioxydants en l'occurrence la vitamine C, la glutathion peroxydase à sélénium, la superoxyde dismutase et la catalase.
Les carences sont très rares et généralement asymptomatiques.

4. La vitamine K :

La vitamine K est un groupe de composés ayant une structure similaire comportant la phylloquinone (vitamine K1) et les ménaquinones (vitamines K2)
La vitamine **K1** est **la principale** vitamine K présente chez les végétaux.
Les ménaquinones sont classées selon la longueur de leur chaîne latérale aliphatique et elles sont désignées par MK-n ; où n correspond au nombre de répétition de la chaîne isoprénoïde.
Certaines ménaquinones sont d'origine bactérienne.

> *La vitamine K3 est d'origine synthétique.*
> *La vitamine K2 est d'origine intestinale (bactérienne).*

1) Métabolisme :

L'absorption de la vitamine K se fait en présence des lipides et des sels biliaires.
Toute anomalie hépato-intestinale perturbant l'absorption lipidique influence l'absorption des vitamines K.
Le transport est réalisé par les chylomicrons.
Elle est stockée au niveau du foie. Les carences en vitamines K sont rares chez l'adulte car une partie non négligeable est synthétisée par la flore bactérienne intestinale.

2) Fonctions de la Vitamine K :

La vitamine K est **nécessaire** à la synthèse des facteurs de la **coagulation** sanguine : synthèse des facteurs II, VII, IX et X qui sont tous synthétisés par le foie.
La vitamine K interviendrait comme cofacteur de la carboxylase qui forme la γ-carboxyglutamate dans les protéines de la coagulation. Cette Gla-protéine permet de fixer le calcium entraînant son activation (permettant ainsi la coagulation).
La vitamine K est une vitamine **antihémorragique**.

Les anticoagulants (anti vitamine K) tel que le Warfarin inhibe la régénération de la vitamine K sous sa forme réduite.

Elle est utilisée dans les intoxications par les dicoumarols.
Les découvertes récentes l'impliquent dans la synthèse des protéines osseuses à l'instar de l'ostéocalcine.

3) Carence en Vitamine K :

Peuvent être responsables d'hémorragies non spécifiques.
Les nouveaux nés peuvent présenter un syndrome hémorragique par déficit en vitamine K. En effet, le nouveau-né peut présenter un déficit en vitamine K secondaire à un défaut de passage de cette vitamine à travers le placenta et à l'absence d'une flore bactérienne intestinale.
Le traitement par les anti-vitamines K est surveillé par le temps de Quick (taux de prothrombine ou INR).

D. Vitamines hydrosolubles

1. La vitamine B1 :

La vitamine B1 est une vitamine hydrosoluble.
Elle est appelée aussi aneurine.
Elle joue un rôle fondamental dans le métabolisme des glucides et des acides aminés ramifiés et donc elle a un rôle énergétique.
Vitamine thermolabile dénaturée à 100 °C.

1) Métabolisme :

La thiamine est une vitamine absorbée selon un processus actif, cependant à très forte concentration elle peut traverser passivement la barrière intestinale.
Elle ne nécessite **aucun transporteur** plasmatique.
Dans le sang, de fortes concentrations sont retrouvées dans les globules blancs et les globules rouges.
Au niveau tissulaire c'est le cœur qui contient les plus fortes concentrations.
L'élimination urinaire se fait sous forme pyrimidiques ou thiazoliques.
Aucun stock tissulaire n'existe pour la vitamine B1.
La thiamine est active sous forme de thiamine pyrophosphate (TPP).
La phosphorylation de la thiamine se fait au niveau tissulaire grâce une thiamine diphosphotransférase dépendante de l'ATP.

2) Rôles de la Vitamine B1 :

La vitamine B1 a un rôle de neurotransmetteur, elle potentialiserait les effets de l'acétylcholine.
Elle est le cofacteur de plusieurs réactions enzymatiques :

- Décarboxylation oxydative des acides α cétonique.
- Transcétolisation.

3) Sources et besoins Vitamine B1 :

Les sources naturelles les plus riches en thiamine sont la levure de bière, les péricarpes des fruits et les germes de céréales.
Les apports recommandés par l'OMS sont de 1 à 1,5 mg/J chez l'adulte.
Les besoins en vitamine B1 augmentent dans certaines conditions et donc risque de carence :

- La femme enceinte
- Allaitement
- L'alcoolisme chronique
- La malabsorption
- Les grands buveurs de Thé

4) Carence en Vitamine B1 :

Le déficit en thiamine est responsable du béri-béri (qui veut dire : je ne veux pas, je ne veux pas).
Les signes cliniques : neuropathie périphérique, asthénie profonde et anorexie, puis l'évolution se fait vers l'œdème et la dégénérescence cardiovasculaire, neurologique et musculaire.

2. La vitamine B2 :

C'est une vitamine nécessaire à la synthèse du FMN et du FAD. Ces derniers servent comme des groupements prosthétiques à des oxydoréductases.

1) Mécanisme d'action de la Riboflavine (Vitamine B2) :

Cofacteurs prosthétiques des oxydoréductases, ils existent sous deux formes : réduite et oxydée.
Cofacteurs de plusieurs réactions importantes du métabolisme (ex. chaîne respiratoire, désamination des acides aminés, etc)

2) Besoins et Carences en Vitamine B2 :

Elle est synthétisée par des plantes et micro-organismes mais jamais par les mammifères. La levure, le foie et les reins sont de bonnes sources.
Largement répandue dans la nature et l'alimentation équilibrée couvre largement les besoins quotidiens.
Le manque en riboflavine est à l'origine d'un syndrome général de carence non mortel (signes cutanés, glossite, photophobie).

3. La vitamine B5 :

L'acide pantothénique (ß-alalnine + Acide pantoïque) est le précurseur de la CoA et la protéine qui transporte les groupes acyle (Acide Carrier Protéine). L'origine de ce mot est grecque qui veut dire partout.
La vitamine B5 n'est pas synthétisée par l'organisme et donc son origine est exclusivement alimentaire ou par les bactéries intestinales.
Facilement absorbée par l'intestin. Très répandue dans la nature.
La carence en cette vitamine est rare.

4. La vitamine B6 :

La vitamine B6 existe sous forme de Pyridoxine, Pyridoxal, ou Pyridoxamine. Mais la seule forme active de la vitamine B6 est le phosphate de pyridoxal.
Le phosphate de pyridoxal est la coenzyme de plusieurs enzymes du métabolisme des acides aminés :

- Transamination
- Désamination
- Décarboxylation

Elle intervient dans le métabolisme des acides aminés soufrés, i.e. méthionine et homocystéine.
Elle intervient aussi dans la glycogénolyse.
C'est la coenzyme d'une soixantaine d'enzymes.

❖ Besoins et Carences en Vitamine B6 :

Les besoins recommandés sont largement couverts par l'alimentation.
Les éléments les plus riches sont les viandes, poissons, œufs, et certains végétaux.
Des carences peuvent se voir en cas d'une contraception prolongée, les femmes enceintes, les alcooliques chroniques, lors de la thérapeutique antituberculeuse à base d'isoniazide, les hémodialysés chroniques.
Parmi les signes cliniques secondaires au déficit de cette vitamine sont : retard de croissance, des signes neurologiques, une glossite, une dermite et une anémie.

5. La vitamine B9 :

L'acide folique, ou folate est constitué d'une base la ptéridine, l'acide Para Amino Benzoïque (PABA) et le glutamate.
Les folates sont des composés thermolabiles ; apportés pratiquement exclusivement par les végétaux.
Leur absorption se fait au niveau du jéjunum proximal.
Les besoins quotidiens sont de 50 à 100 micg/J.
Les réserves sont surtout hépatiques, mais elles sont très faibles. Dans le foie l'acide folique est sous forme de conjugués pentaglutamyl.
La forme active du folate est le tétrahydrofolate (H_4 folate).
La majeure partie de H_4 folate est formée au niveau des cellules intestinales grâce à la folate réductase. Cette dernière est inhibée par le **méthotrexate** (médicament antimitotique c.-à-d. bloque les mitoses dans le cas de cancers par exemple).
La sérine est la source principale du groupement méthyle du H_4f.

1) Rôles :

L'acide folique est un donneur de méthyle ; il participe à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine.
Intervient dans le catabolisme de certains acides aminés à l'instar de la sérine et l'histidine.
Intervient dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

2) Carences en folates :

Une carence en apport provoque une anémie mégaloblastique.
Hyperhomocystéinémie.
Non fermeture du tube neuronal ou spina bifida, et des troubles neurologiques graves.

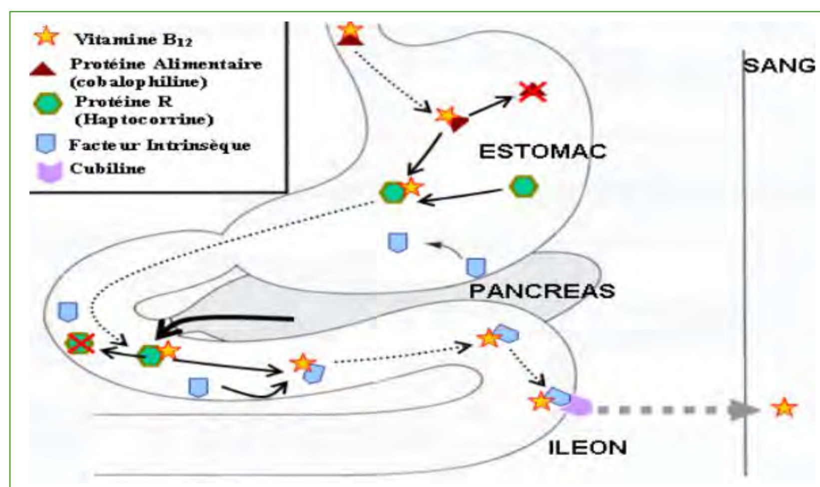
> *Dans quels cas faut-il augmenter les apports ?*
> *- Sujets âgés plus de 75 ans*
> *- Alcoolisme chronique*
> *- Femmes enceintes*
> *- Allaitement maternel*
> *- Apport insuffisant*
> *- Malabsorption digestive*
> *- En hémodialyse*

6. La vitamine B12 :

La vitamine B12 est exclusivement synthétisée par les micro-organismes.
Formée d'un cycle corrine au centre duquel il y a un atome de cobalt.
C'est une vitamine hydrosoluble, qui résiste à l'oxydation.

1) Absorption, transport plasmatique et stockage :

L'absorption intestinale de la vitamine B12 est complexe.
Dans un premier temps elle est libérée des protéines alimentaires grâce aux fortes concentrations du HCL gastrique et la pepsine.
Libérée de son association, la **cobalamine** se fixe à une glycoprotéine synthétisée par la paroi gastrique et les glandes salivaires. Ces glycoprotéines sont appelées accepteurs R ou haptocorrine. Cette dernière protège la vitamine de l'attaque enzymatique et des bactéries intestinales. Les cellules pariétales de l'estomac fabriquent également une glycoprotéine appelée facteur intrinsèque. Ce dernier permettra l'absorption par l'iléon terminal de la vitamine B12.
Une fois absorbée, la vitamine B12 est transportée au niveau plasmatique par une protéine spécifique la transcobalamine II.
Au niveau du foie elle est stockée liée à la cobalamine I.



2) Besoins et élimination :

Les besoins quotidiens sont de l'ordre de 2 à 5 micg/J.
Les réserves de l'organisme sont de 3 à 5 mg et sont suffisantes pour 3 à 4 ans.
Il existe un cycle entéro-hépatique pour la vitamine B12.

3) Fonctions :

Chez les mammifères, B12 est le cofacteur de deux enzymes :

- ✓ Méthionine synthase : enzyme nécessaire pour la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine (cette réaction permet la régénération du H4f nécessaire à la synthèse de l'ADN).
- ✓ L.méthylmalonyl-CoA mutase: enzyme intervenant dans la production d'énergie et la synthèse de l'hémoglobine (production du succinylCoA à partir du ropionate).

4) Carence en Vitamine 12 :

- Régime végétarien, végétalien, et végalien.
- Chez les sujets ayant subi des gastrectomies totales
- Atrophies gastriques
- Alcoolisme chronique
- Anémie mégaloblastique
- Atteinte neurologique

7. La vitamine C :

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble. Il s'agit de l'acide l-ascorbique et de ses sels. La formule brute de cette vitamine est le $C6H8O6$.
Elle peut être obtenue à partir du D-glucose et le D-galactose.

1) Fonctions :

La vitamine C est un important antioxydant.
Elle intervient dans la réduction de la proline en hydroxyproline. Ce dernier est un acide aminé important dans le collagène.
Elle joue un rôle important dans la réduction du fer intestinal (Fe3+ vers Fe2+) afin de faciliter son absorption intestinale.

2) Carence en Vitamine C :

Le déficit en vitamine C cause le scorbut : c'est une maladie grave caractérisée par une forte asthénie, une anémie et des hémorragies gingivales purulentes. Ils peuvent présenter des perturbations de l'humeur et des troubles de la motricité.
Le déficit en vitamine C peut se voir principalement lorsqu'il y a une forte cuisson des aliments et/ou lorsque les besoins augmentent chez certains patients comme par exemple en période post chirurgicale, traumatisme.

E. Conclusion

Les déficits vitaminiques sont fréquents mais malheureusement souvent non diagnostiqués ; il suffit d'y penser pour en détecter.
Pour la plupart leur dosage est actuellement facilement réalisable.

> *« Un lector vive mil vidas antes de morir, el que no lee, solo vive una. »*